Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Rostock
(Direktor: Professor Dr. Keeser).

Ueber die Ursache der Giftigkeit des Methylalkohols.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der zahnärztlichen Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät der Universität Rostock

vorgelegt von

Siegfried Schrobback
aus Cossenblatt.

ROSTOCK
Winterbergs Buchdruckerei
1931.

Referent: Professor Dr. Keeser.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen Eltern gewidmet!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549215_0202

Im allgemeinen nimmt die Giftigkeit der einwertigen Alkohole mit steigendem Kohlenstoffgehalt zu. Der Methylalkohol bildet eine von dieser Regel in quantitativer und qualitativer Hinsicht abweichende Ausnahme und besitzt eine auffallend starke spezifische, d. h nicht durch Verunreinigungen bedingte Giftigkeit (17).

Die Ursache für diese Eigentümlichkeit des Methylalkohols wurde teils darin erblickt, dass er vom menschlichen und tierischen Organismus nur schwer angegriffen und langsam ausgeschieden wird, teils darin, dass er zu Ameisensäure oxydiert wird und hierdurch eine Acidose (1) verursacht. Egg (18) beobachtete, dass die bei Anwesenheit von Ferro-Ionen erfolgende Oxydation von Guajak, Benzidin und anderen Substanzen durch Wasserstoffsuperoxyd bei Gegenwart von Methyl- oder Äthylalkohol verzögert bzw. aufgehoben wird, führt diese Hemmung auf die Bindung des katalytisch wirkenden Eisens an die genannten Alkohole zurück und glaubt, die Ursache der besonderen Giftigkeit des Methylalkohols darin erblicken zu müssen, dass dieser einerseits möglicherweise im Organismus katalytische Prozesse in ähnlicher Weise wie in den genannten Modellversuchen beeinflusse und andererseits diese Wirkung besonders intensiv und lange entfalten könne, da der Methylalkohol im Organismus sehr langsam zu Ameisensäure oxydiert wird. Während Egg der bei der Oxydation entstehenden Ameisensäure nur eine untergeordnete toxische Bedeutung zuschreibt, nimmt Harnack (19) an, dass gerade dieses Stoffwechselendprodukt besonders giftig sei, da es sowohl die Eigenschaften einer Säure wie die eines Aldehyds besitze. —

Die Klärung der Ursache der Giftigkeit des Methylalkohols erschien uns deswegen besonders wichtig, weil dieser Alkohol eine viel ausgedehntere Verwendung findet, als man gewöhnlich anzunehmen pflegt. Infolge der hohen Steuern, die auf dem Äthylalkohol liegen, wird heute der Methylalkohol viel in der Industrie verwendet, so z. B. als Beizeträger in der Holzindustrie, als Lösungsmittel für Lacke, Firnisse und Farben, ferner in der Bleistiftfabrikation, Hutfärberei, Seidenfärberei usw. In der pharmazeutischen Industrie wird reiner Methylalkohol häufig als Extraktionsmittel für Essenzen benutzt, die zur Herstellung von Likören oder zu Toilettenartikeln (Haarwässer) dienen. Ferner soll nach

Flury (6) „eine Reihe innerer Mittel unerlaubterweise als Lösungsvehikel Methylalkohol enthalten (Spezialitäten)".

Da der Methylalkohol auf verschiedene Weisen dargestellt wird, kann er verschiedenartige Beimengungen enthalten. Vergiftungen mit Methylalkohol können zustandekommen durch:

1) Inhalation, da er sehr flüchtig ist (Siedepunkt 65^0) (23),
2) Aufnahme durch die Haut,
3) Aufnahme vom Magendarmkanal aus, da, wie oben erwähnt, gelegentlich grössere Mengen von Methylalkohol unerlaubterweise Likören und Schnäpsen zugesetzt werden infolge der hohen Äthylalkoholbesteuerung.

Die Stärke der Vergiftung ihrerseits hängt von folgenden Faktoren ab:

1) von der Konstitution des erkrankten Individuums selbst, da die Empfindlichkeit gegen Methylalkohol bei den einzelnen Menschen sehr verschieden gross ist,
2) von der Menge des aufgenommenen Methylalkohols,
3) von der Häufigkeit der Aufnahme, da ein einmaliger Genuss kleiner Dosen unter Umständen ohne schädliche Folgen vertragen wird, der wiederholte Genuss an sich unschädlicher Dosen aber zu schweren Vergiftungserscheinungen infolge Kumulation führen kann.

Da nun durch Acidose, Ameisensäure und Hemmung katalytischer Prozesse der typische Symptomenkomplex der Methylalkoholvergiftung nicht hervorgerufen wird, so suchten wir nach einer anderen Erklärung und gingen hierbei der Annahme nach, dass es sich um Wirkungen des im Stoffwechsel möglicherweise als Oxydationsprodukt aus Methylalkohol entstehenden Formaldehyds handelt (20).

Sherif (9) fand, dass bei Kaninchen, die Hexamethylentetramin erhalten hatten, und bei denen durch intravenöse Injektion grosser Dosen von saurem phosphorsaurem Natrium eine starke Acidose hervorgerufen war, im Augenkammerwasser der pH stark absank und Formaldehyd nachgewiesen werden konnte.

Von diesen Versuchen ausgehend, gaben wir Kaninchen Methylalkohol, injizierten saures phosphorsaures Natrium und prüften zunächst die Richtigkeit der Sherif'schen Versuche nach, dass der pH im Kammerwasser hierbei stark absinkt.

Den Versuchstieren wurde täglich eine Methylalkoholmenge von 3—5 ccm pro kg Tier mittels Schlundsonde verabfolgt, und

zwar 1—4 Tage lang. 2 Stunden, bevor das Versuchstier getötet wurde, wurden ihm 100 ccm einer 2%igen NaH_2PO_4-Lösung intravenös injiziert. Die Untersuchung des sofort nach dem Tode durch Punktion erhaltenen Kammerwassers ergab, dass der pH stets 7,4—7,6 war und nicht, wie Sherif angibt, 6,7—7,0. Die andersartigen Werte, die Sherif fand, sind offenbar darauf zurückzuführen, dass er in einer 5,0% CO_2 enthaltenden Atmosphäre untersuchte und die hieraus von seinen Lösungen absorbierte CO_2 die saure Reaktion verursachte, die er beobachtete. — Des weiteren hat die Bestimmung der Wasserstoffionenkonzentration selbst bei sehr schweren Methylalkoholvergiftungen kaum eine Erhöhung der normalen (H-)Werte im Blut ergeben (10).

Der Nachweis von Formaldehyd wurde durch die bei Zusatz von Phloroglucin (5) auftretende Farbreaktion geführt (1% Phloroglucin Merck in 10%iger Natronlauge gelöst). Diese Probe war im Kammerwasser und in der Bauchhöhlenflüssigkeit, die beide durch Punktion erhalten wurden, sowie im Liquor, der durch Ventrikelstich gewonnen wurde, meist negativ; nur in vereinzelten Fällen erhielten wir bei Zusatz von Phloroglucin zum liquor cerebri bzw. zum Glaskörper eine positive Reaktion. Offenbar gelingt der Nachweis von Formaldehyd im Liquor usw. intra vitam nur unter bestimmten Bedingungen; um diese zu klären, wären sehr viele Tiere erforderlich gewesen. Aus diesem Grunde setzten wir unsere Versuche in anderer Richtung fort.

Da anzunehmen ist, dass die Oxydation des Methylalkohols an denjenigen Stellen des Organismus, an denen besonders intensiv Verbrennungsprozesse stattfinden, besonders stark vor sich geht (Nervensystem, Leber), so setzten wir die Versuche zunächst ohne Berücksichtigung der Wasserstoffzahl fort, indem wir Gehirn und Leber von gesunden, entbluteten Kaninchen im Mörser mit Glasstaub verrieben. Je 1 g hiervon wurden nun im Reagensglase mit je 5, 10 oder 15 ccm Warmblüterringerlösung angesetzt, hierzu wechselnde Mengen Methylalkohol gegeben und mit Toluol abgedichtet. Schliesslich wurde dieser Ansatz im Brutschrank bei konstanter Temperatur von ca. 37° gehalten. In gewissen Abständen, ca. 2—4stündlich, wurden Proben entnommen und auf Anwesenheit von Formaldehyd geprüft.

Hierbei zeigte sich, dass die Leberansätze bereits nach 8 Stunden durch Hämolyse für die Anstellung der Formaldehydprobe

mit Phloroglucin unbrauchbar geworden waren. Wir mussten uns deshalb auf die Gehirnuntersuchung beschränken.

Beispiel:

I 1 g Gehirnbrei + 5 ccm Ringerlösung + 1 ccm Methylalkohol
II 1 g Gehirnbrei + 5 ccm Ringerlösung ohne Methylalkohol

Die Untersuchung mit Phloroglucin ergab nach

	I	II
2 Stunden	sofort +	nach 4 Min. +
3 Tagen	+	stark +
4 Tagen	+	+

Aus dem Ausfall dieser Proben ergab sich eine grosse Unsicherheit hinsichtlich der Beurteilung des positiven Ausfalles der Phloroglucinreaktion: In dieser und ähnlichen Ansatzserien wurde bisweilen Formaldehyd gefunden, bisweilen auch nicht; offenbar übten uns unbekannte Stoffe störende Einflüsse aus, die wir auszuschalten versuchten.

So wurde zunächst die Empfindlichkeit des Phloroglucinnachweises von Formaldehyd nachgeprüft. Dabei ergab sich, dass noch bei einem Gehalt der Lösung von 0,00032% Formaldehyd eine positive Reaktion erhalten wird.

Da ferner Methylalkohol selbst — entsprechend seiner Darstellungsweise — stets gewisse Mengen Formaldehyd enthält, so wurde auch der von uns verwendete Methylalkohol mit Phloroglucinlösung versetzt und hierbei gefunden, dass die Probe positiv ausfiel. Um den im Methylalkohol enthaltenen Formaldehyd nach Möglichkeit zu entfernen, versetzten wir den Alkohol mit gereinigter Tierkohle und unterwarfen ihn dann einer wiederholten Destillation. Auf diese Weise gelang es, den Formaldehyd praktisch aus dem Methylalkohol zu entfernen. —

Die Abdichtung der Ansätze mit Toluol erwies sich als unzweckmässig; denn das Fehlen des Luftsauerstoffes beeinträchtigte anscheinend die Oxydation des Methylalkohols. Deshalb liessen wir in den weiteren Versuchsreihen den Toluolabschluss fort. — Des weiteren wurden, um eine innige Berührung der Gehirnmasse mit dem Methylalkohol zu erreichen, die Ansätze stündlich kräftig geschüttelt.

Die Flüssigkeit, die wir den Suspensionen zur Anstellung der Formaldehydprobe entnahmen, enthielt natürlich Eiweisskörper,

durch die ein feiner Farbausschlag verdeckt wurde, so dass nur stärkere Formaldehydkonzentrationen nachzuweisen waren.

Ferner bestand die Gefahr, dass bei der nicht vermeidbaren Zersetzung der Eiweisskörper des Gehirns während der Versuchsdauer Spaltprodukte entstehen, die ebenfalls wie Formaldehyd mit Phloroglucin eine Rotfärbung ergeben. Wir suchten daher nach einem Weg, diese störenden Einflüsse zu beseitigen. Aus diesem Grunde versetzten wir zunächst ca. 3 ccm der mit Methylalkohol versetzten Gehirnaufschwemmung, nachdem diese ca. 4 Stunden im Brutschrank war, mit ca. 15 Tropfen 20%iger Sulfosalicylsäurelösung, nachdem wir festgestellt hatten, dass diese Säure selbst mit Phloroglucin keine Rotfärbung ergibt; erst bei längerem Stehen tritt eine schwache Lilafärbung auf. Wurde nun das Gehirneiweiss durch Sulfosalicylsäure gefällt und die Flüssigkeit durch ein kohlefreies Filter (nur diese Filter erwiesen sich als brauchbar; alle anderen ergaben sofort Violettfärbung) filtriert, so zeigte sich bei Zusatz von Phloroglucinlösung stets ein leicht gelblicher Farbton, der nach einiger Zeit in Violett überging. Dieser gelbe Farbton musste uns die schwache Violettfärbung, die bei Zusatz von Phloroglucin zu sehr schwacher Formaldehydlösung auftritt (und nur eine solche suchten wir ja in unseren Versuchen nachzuweisen) verdecken.

Wir suchten daher nach anderen Reagenzien zum Formaldehydnachweis. Zunächst versuchten wir es mit der Haineschen Lösung, die hergestellt wurde nach Angaben des D.A.B. (35). Diese Probe besitzt aber eine relativ geringe Empfindlichkeit. Wir zogen daher diesen Nachweis nur zur Kontrolle anderer Nachweise heran.

Als besonders empfindlich erwies sich eine von Rona (5) angegebene Probe auf Formaldehyd: 0,05 g Resorcin (2 Tropfen einer 50%igen Resorcinlösung) werden einigen ccm der zu untersuchenden Flüssigkeit beigegeben, ferner eine etwa dem Volumen der zu untersuchenden Flüssigkeit gleiche Menge 50%iger Natronlauge; dann wird aufgekocht. Die anfänglich auftretende Gelbfärbung schlägt beim Erkalten in Rot um. Es wurde nachgewiesen, dass bei einer 0,0000002%igen Formaldehydlösung noch deutliche Rotfärbung auftritt, dass aber bei 0,0000001% die Verfärbung so schwach ist, dass wir den Ausfall der Probe als negativ bezeichneten.

Mit Rücksicht auf die von Harnack (19) aufgestellte Theorie sei erwähnt, dass Ameisensäure weder mit Resorcin noch mit Phloroglucin noch mit Hainescher Lösung eine Farbreaktion gibt. —

So empfindlich indessen auch die Resorcinprobe Ronas ist, so traten doch bei Zusatz von diesem Reagens zu dem sulfosalicylsäurehaltigen Hirnfiltrat Farbtönungen auf, die uns zweifelhaft erscheinen liessen, ob die Farbreaktion, die wir bei diesen Versuchen erhielten, wirklich auf Formaldehyd zurückzuführen war, der unter dem Einfluss von oxydierenden Prozessen aus Methylalkohol gebildet worden war. Wir suchten daher nach einem anderen Weg, um den vermuteten Oxydationsprozess nachzuweisen.

Auf Grund unserer bisher gemachten Erfahrungen kam hierfür nur ein Ausgangsmaterial in Frage, das auf der einen Seite möglichst eiweissarm ist, auf der anderen Seite aber doch genügend starke oxydierende Eigenschaften besitzt. Da nun die Untersuchungen von Reiss und Roche (31) ergeben haben, dass der Glaskörper ein sehr kräftiges Oxydationssystem darstellt und da ausserdem bekannt ist, dass der Glaskörper sehr eiweissarm ist, so setzten wir unsere Versuche am Glaskörper frischgeschlachteter Kälber fort. In der Tat erwies sich dieses Gewebe für unsere Zwecke als in jeder Hinsicht sehr geeignet: sein starkes Bindungsvermögen von Flüssigkeit (30), seine kolloide strukturlose Konsistenz (32) sind für unsere Versuche sehr geeignet. Da wir auch im Liquor Formaldehyd nachgewiesen hatten (s. o.), so schien uns die Übereinstimmung, die der Glaskörper hinsichtlich des spezifischen Gewichtes, Gefrierpunktes, der Trockensubstanz, des Gehaltes an Stickstoff, Kochsalz und Zucker mit dem liquor cerebrospinalis hat, und die auf diesen Befunden basierende Anschauung, dass Glaskörper und Liquor grundsätzlich dasselbe sind, sehr wichtig.

Vorversuche ergaben, dass beim Erhitzen und Kochen der Glaskörpermasse das Eiweiss nicht in störender Weise zur Gerinnung kommt. —

Es ist notwendig, dass man für die nachstehend geschilderten Versuche nur die durch intensives Schütteln verflüssigte Glaskörpermasse verwendet. Man muss beim Auspräparieren sorgfältig vermeiden, dass irgendwelche pigmenthaltigen Bestandteile des Bulbus daran haften bleiben; denn diese bedingen beim Kochen eine störende Verfärbung.

Bei den weiteren Versuchsreihen gingen wir von folgender Überlegung aus:

Wenn unsere Annahme richtig war, dass im Organismus Methylalkohol zunächst zu Formaldehyd oxydiert wird, musste die Richtigkeit dieser Anschauung auf folgendem Wege zu beweisen sein: Ausser 4—6 Gläsern, die je 15 ccm Glaskörper enthielten (Serie I), war die gleiche Anzahl an Gläsern mit der gleichen Menge Glaskörper und steigendem Gehalt an Methylalkohol zu beschicken (Serie II). Beide Serien waren mehrere Stunden im Brutschrank bei 37° zu halten; dann musste den Proben, die ohne Methylalkohol angesetzt waren (Serie I), Methylalkohol in solchen Mengen zugesetzt werden, dass sie ebensoviel Methylalkohol enthielten, wie die Gläser, die unter Zusatz von Methylalkohol angesetzt worden waren (Serie II), bei Versuchsbeginn enthalten hatten. Das Ansetzen der Kontrollen (Serie I) war aus zwei Gründen notwendig:

1. weil der Methylalkohol, wie erwähnt, bereits als solcher Spuren Formaldehyd enthalten kann,
2. weil es möglich war, dass während des Aufenthaltes im Brutschranke aus den Eiweissbestandteilen des Glaskörpers sich Stoffe bilden oder abspalten könnten, die mit dem von uns verwendeten Formaldehydreagens eine positive Farbreaktion ergeben.

Entsteht im Organismus aus Methylalkohol Formaldehyd, so mussten wir unter den geschilderten Versuchsbedingungen in dem Reagensgläsern der Serie II stets eine erheblich stärkere Formaldehydreaktion erhalten als in den entsprechenden Gläsern der Serie I.

Experimentelles.

Von 6 frisch geschlachteten Kälbern wurden die Glaskörper sorgfältig ohne pigmenthaltige Bestandteile des Bulbus auspräpariert und durch kräftiges Schütteln verflüssigt. Darauf wurden die 12 Glaskörperflüssigkeitsmengen gemischt, um für sämtliche zu vergleichenden Versuche eine möglichst gleichartige Flüssigkeit zu haben, von der in 12 Reagensröhrchen je 20 ccm Glaskörper gegeben und mit 0,0 bis 3,0 ccm Methylalkohol versetzt wurden. Nach dreistündigem Aufenthalt im Brutschrank wurde auf Formaldehyd untersucht. Das Ergebnis gibt folgende Tabelle für diesen, als Vorversuch zu betrachtenden Versuchsansatz:

ccm Methylalkoh. auf 20 ccm Glaskp.	0,0	0,0	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	1,0	2,0	3,0
Resorcin-Reagens	—	—	+?	+?	+	+	+	+	+	+	++	++
Haine-Reagens	—	—	—	—	+	+	+	+	+	+	+	+
Phloroglucin-Reag.	—	—	—	—	+?	?	?	+?	+?	?	?	-

Da es nun von Wichtigkeit war, festzustellen, ob die Oxydation stärker in saurem oder alkalischem Milieu stattfindet, so wurden zwei Versuchsserien angesetzt. Serie I sauer gepuffert; Serie II alkalisch gepuffert. Die Pufferung erfolgte nach der von Sörensen (5 u. 33) angegebenen Methode durch Mischung von Lösungen primären und sekundären phosphorsauren Natriumsalzes. Es wurde zugesetzt:

9,0 ccm sek. Phosph. + 1,0 ccm prim. Phosph. pH. = 7,73
2,0 „ „ „ + 8,0 „ „ „ pH. = 6,23

Um einen möglichst deutlichen Farbumschlag zu erhalten, wurden in den weiteren Versuchen grosse Methylalkoholdosen gewählt. (2, 4, 5 ccm Methylalkohol auf 20 ccm Glaskörper.)

Somit ergab sich für diesen Versuchsansatz folgendes Schema:

Ansatz Ia: 20,0 ccm Glaskörper
+ 10 ccm Phosphatpuffer (pH = 6,23)
+ 2 bzw. 4 bzw. 6 ccm Methylalkohol

Ib: wie Ia, jedoch ohne Methylalkohol.

Ansatz IIa: 20,0 ccm Glaskörper
+ 10 ccm Phosphatpuffer (pH = 7,73)
2 bzw. 4 bzw. 6 ccm Methylalkohol

IIb: wie IIa, jedoch ohne Methylalkohol.

Die Ansätze Ib und IIb stellten die Kontrollen dar, denen erst vor Anstellung der Formaldehydprobe 2 bzw. 4 bzw. 6 ccm Methylalkohol zugesetzt wurden.

Nach 4½ stündigem Aufenthalt im Brutschrank ergab die Resorcinprobe folgenden Ausfall:

ccm Methylalkohol auf 20 ccm Glaskp.		2,0	4,0	6,0		2,0	4,0	6,0
Resorcin-Reagens	Ia	+	+	+	IIa	+	+	+
„ „	Ib	—	—	—	IIb	—	—	
		pH = 6,23				pH = 7,73		

Aus dem Ausfall dieser Versuche, die sehr häufig unter Variation der Wasserstoffionenkonzentration und des Gehaltes an Methylalkohol wiederholt wurden, ergibt sich somit, dass bei Zusatz von Methylalkohol zu dem Glaskörper frischgeschlachteter Kälber im Verlaufe einiger Stunden Formaldehyd gebildet wird. Dieser Befund legte den Gedanken nahe, nach Wegen zu suchen, diesen durch Oxydation des Methylalkohols entstehenden Formaldehyd zu binden und dadurch seiner Giftigkeit zu berauben.

Ehe ich jedoch auf die Schilderung dieser Versuche eingehe, möchte ich auf einige Beobachtungen hinweisen, die wir bei den vorstehend geschilderten Untersuchungen machten. — Zunächst darf nur reinstes kristallinisches Resorcin für den Formaldehydnachweis verwendet werden. Ferner zeigte sich, dass nicht aus jedem Methylalkohol gleich schnell und gleich intensiv vom Glaskörper Formaldehyd gebildet wird, trotzdem der Glaskörper nach Roche und Reiss (31) ein beträchtliches Oxydationsvermögen besitzt. Wir hatten zu unseren ersten Versuchen einen alten, seit langer Zeit im Pharmakologischen Institut befindlichen Methylalkohol verwendet. Aus diesem wurde bereits unter den vorgenannten Bedingungen Formalehyd gebildet. Von frisch bezogenen Proben mussten jedoch wesentlich höhere Konzentrationen verwendet werden, um innerhalb 4—6 Stunden eine deutliche Formaldehydreaktion zu erhalten (20—30 % Methylalkohol). Des weiteren zeigte sich, dass die Abkühlung, während der die Resorcinprobe evtl. positiv wird, nicht durch Spülen mit fliessendem Leitungswasser beschleunigt werden darf, da in diesem Fall bräunlich-gelbe Verfärbungen entstehen.

Bei dem Versuch, den aus Methylalkohol im Organismus entstehenden Formaldehyd zu entgiften, war es naheliegend, sich von der Überlegung leiten zu lassen, dass Formaldehyd und Ammoniak sich zu dem wenig giftigen Hexamethylentetramin kondensieren; ist doch bereits auf Grund derartiger Erwägungen die Darreichung von leicht löslichen Ammoniumsalzen zur Behandlung der Formaldehydvergiftung empfohlen worden. — Im Organismus verbindet sich Ammoniak mit Kohlensäure zu Ammoniumcarbonat, das unter Verlust von 2 Molekülen Wasser in Harnstoff übergeht; andererseits kann Harnstoff im Organismus fermentativ — selbst bei Gegenwart von 80 % Alkohol — in Ammoncarbonat übergeführt werden. Wir setzten daher unsere

Versuche sowohl mit Ammoncarbonat als auch unter Zufügung von Harnstoff an.

	Ausfall der Resorcinprobe nach 6 Stunden:
1. 10 ccm Glaskörper + 3 ccm Methylalkohol	++
2. 10 ccm Aq. dest. + 3 ccm Methylalkohol	—
3. 10 ccm Glaskörper + 3 ccm Methylalkohol + 1 g Ammoncarbonat	—

Neben der unter 2. aufgeführten, mit Aq. dest. angesetzten Kontrolle, die im übrigen wiederholt angestellt wurde, führten wir auch folgende Versuche aus, um die Bedingungen einer Bildung von Hexamethylentetramin aus Ammoncarbonat und Methylalkohol zu prüfen:

	Ergebnis der Resorcinprobe nach 6 Stunden:
a) 10 ccm Glaskörper + 10 ccm Formaldehydlösung (0,1 %)	+++
b) 10 ccm Glaskörper + 10 ccm Formaldehydlösung (0,1 %) + 20 mg Ammoncarbonat:	+
c) 10 ccm Aq. dest. + 10 ccm Formaldehydlösung (0,1 %)	+++
d) 10 ccm Aq. dest. + 10 ccm Formaldehydlösung (0,1 %) + 20 mg Ammoncarbonat:	+

Die Bildung von Hexamethylentetramin aus Formaldehyd und Ammoniak geht also in destilliertem Wasser ebenso gut vor sich wie im Glaskörper.

Des weiteren setzten wir statt Ammoncarbonat dem Glaskörper Harnstoff zu:

15 ccm Glaskörper (verflüssigt) — 2 ccm Methylalkohol + 4,0 g Harnstoff ergaben nach 4-stündigem Aufenthalt im Brutschrank einen negativen Ausfall der Resorcinprobe, derselbe Ansatz ohne Harnstoff dagegen einen stark positiven. In analoger Weise wurden nun die folgenden Versuche angesetzt : gleiche Glaskörpermengen mit gleicher Pufferung (sauer bzw. alkalisch) und steigenden Mengen Methylalkohol, einmal unter Zufügung dem Methylalkohol äquimolarer Mengen Harnstoff, einmal ohne Harnstoff.

Es seien hier einige dieser Ansätze als Beispiele angeführt:

I. nach 4 Stunden)

ccm Glaskörper	20,0	
10 ccm Puffer von pH	6,23	
ccm Methylalk. = %	0,6 = 3 %	
g Harnstoff	1,2	—
Resorcinprobe	—	
ccm Glaskörper	20,0	
10 ccm Puffer von pH	7,73	
ccm Methylalk. = %	0,6 = 3 %	
g Harnstoff	1,2	—
Resorcinprobe	—	

II. (nach 4 Stunden)

ccm Glaskörper	5,00		5,00		5,00	
5 ccm Puffer von pH	6,23		6,23		6,23	
ccm Methalalk. = %	0,3 = 3,0 %		0,5 = 5,0 %		0,8 = 8,0 %	
g Harnstoff	0,6	—	1,0	—	1,6	—
Resorcinprobe	—	+	—	+	—	+
ccm Glaskörper	5,00		5,00		5,00	
5 ccm Puffer von pH	7,73		7,73		7,73	
ccm Methylalk. = %	0,3 = 3,0 %		0,5 = 5,0 %		0,8 = 8,0 %	
g Harnstoff	0,6	—	1,0	—	1,6	—
Resorcinprobe	+	+	+	+	+	+

Die Versuche der vorstehend unter I und II angefülrten Art ergaben übereinstimmend, dass sowohl im sauren wie im alkalischen Gebiet bei Zusatz von Harnstoff nach 4 stündigem Aufenthalt im Brutschrank wenig bzw. kein Formaldehyd nachgewiesen werden konnte, während in den ohne Harnstoff angesetzten Kontrollen die Formaldehydprobe stark positiv war; sie zeigten weiter, dass überraschenderweise im alkalischen Gebiet unter Umständen noch Spuren Formaldehyd nachweisbar waren, wenn unter entsprechenden Bedingungen im Sauren dies nicht der Fall war. Die Synthese von Formaldehyd und Harnstoff vollzieht sich also in der Glaskörperflüssigkeit besser im Sauren als im Alkalischen.

Auch ein Aufenthalt im Brutschrank von 6 und mehr Stunden änderte an den geschilderten Ergebnissen nichts, wie Beispiel III zeigt:

III. (nach 6 Stunden)

ccm Glaskörper	5,00	5,00	5,00	5,00
5 ccm Puffer v. pH	6,23	6,23	6,23	6,23
ccm Methylalk. = %	0,3 = 3,0 %	0,5 = 5,0 %	0,8 = 8,0 %	1,0 = 10,0 %
g Harnstoff	0,8 —	1,5 —	2,0 —	2,4 —
Resorcinprobe	— +	— +	— +	— +
ccm Glaskörper	5,00	5,00	5,00	5,00
5 ccm Puffer v. pH	7,73	7,73	7,73	7,73
ccm Methylalk. = %	0,3 = 3,0 %	0,5 = 5,0 %	0,8 = 8,0 %	1,0 = 10,0 %
g Harnstoff	0,8 —	1,5 —	2,0 —	2,4 —
Resorcinprobe	— +	— +	s+ +	s+ +

Der unter III mitgeteilte Versuch unterscheidet sich auch insofern noch von den bisher angegebenen, als in ihm Harnstoff in einer höheren als dem Methylalkohol äquimolaren Konzentration zugefügt wurde.

Die vorstehend geschilderten Versuche, die nach den verschiedensten Richtungen hin erweitert und modifiziert worden sind, zeigen somit, dass Formaldehyd im Glaskörper sowohl bei saurer als auch bei alkalischer Reaktion aus Methylalkohol gebildet wird und dass Harnstoff und Ammoncarbonat imstande sind, den sich bildenden Formaldehyd zu binden.

Schliesslich erschien es uns wichtig, zu prüfen, ob der beobachtete negative Ausfall der Resorcinprobe bei Zusatz von Ammoncarbonat (bezw. Harnstoff) zum Glaskörper auf eine Bildung von Hexamethylentetramin zurückzuführen ist. Von den Proben, die für den Nachweis von Hexamethylentetramin angegeben werden, erwiesen sich, da die anderen mit Ammoncarbonat störende Fällungen ergaben, am geeignetsten der Zusatz von Jodjodkali, wobei goldgelbe Rauten, unregelmässige, vielstrahlige Sterne und dunkelbraune sechsseitige Kristalle entstehen, sowie der Zusatz von gesättigter Magnesiumsulfatlösung und gesättigter frisch bereiteter Kaliumferricyanidlösung, bei dem sich gelbe, glänzende Kristallschuppen bilden. Mit Hilfe der beiden genannten Proben konnte die Anwesenheit der für Hexamethylentetramin charakteristischen Kristalle nach Zusatz von Formaldehyd und Ammoncarbonat zum Glaskörper nachgewiesen werden.

Inwieweit sich diese Befunde therapeutisch bei der Methylalkoholvergiftung verwerten lassen, darüber sagen unsere Untersuchungen zunächst nichts aus. Der Gedanke liegt nahe — und ist ja auch schon auf Grund der theoretischen Annahme, dass Formaldehyd im Organismus aus Methylalkohol gebildet wird, ausgesprochen worden —, den schädlichen Folgen des Genusses von Methylalkohol durch Darreichung von Ammoniumsalzen bezw. Harnstoff vorzubeugen. Diese Möglichkeit besteht umso mehr, als sowohl Ammoncarbonat als auch Harnstoff verhältnismässig wenig giftig sind: Von Harnstoff kann ohne Schaden einem erwachsenen Menschen bis zu 40 g täglich gegeben werden, d. h. bei einem Durchschnittsgewicht von 75 kg 0,5 g pro kg Mensch. Ausserdem ist möglicherweise bei der therapeutischen Anwendung des Harnstoffes bei der Methylalkoholvergiftung seine gute diuretische Wirkung wertvoll (z. B. bei der Ausscheidung von Ameisensäure); denn der Harnstoff wird leicht vom Darm aus resorbiert, dringt rasch in die Blutkörperchen ein, geht aus dem Blut schnell in die Gewebe über und verursacht osmotisch eine starke Wasserverschiebung aus dem Körpergewebe ins Blut und zur Niere (12). — Ähnliches gilt vom Ammoncarbonat.

Experimentell suchten wir im Tierversuch auf folgendem Wege einen orientierenden Überblick über die therapeutische Verwendbarkeit des Harnstoffes bei der Methylalkoholvergiftung zu erhalten:

Zwei Kaninchen (1870 bezw. 1830 g) erhielten in steigenden Mengen täglich 2—6 ccm Methylalkohol pro kg, in Wasser gelöst, mit der Schlundsonde. Ausserdem erhielt das eine dieser beiden Kaninchen, der Grösse der zugeführten Methylalkoholdosis entsprechend, steigende Dosen Harnstoff (0,5—3,0 g pro kg). Nach 10 Tagen starb das Kaninchen, das keinen Harnstoff erhalten hatte und schon in den Tagen vorher durch starke Gewichtsabnahme und apathisches Verhalten aufgefallen war, während das Kaninchen, das gleichzeitig mit dem Methylalkohol Harnstoff erhielt, wesentlich lebhafter war, gute Fresslust zeigte und im ganzen einen normalen Eindruck machte.

Die Sektion des Tieres, das nur Methylalkohol erhalten hatte, zeigte makroskopisch lokale hyperämische Herde in Leber, Lunge und Papillarkörper der Nieren sowie circumscripte Verfettung in der Leber, während die gleichzeitig vorgenommene Sektion des Tieres, das Methylalkohol und Harnstoff erhalten hatte, makroskopisch keinen pathologischen Befund ergab.

Wenn die Deutung, die sich aus unseren vorstehend geschilderten Versuchen ergibt, richtig ist, dass nämlich der Formaldehyd die spezifische Giftigkeit des Methylalkohols bedingt, so müssen die pathologisch-anatomischen und klinischen Veränderungen, die einerseits der Methylalkohol verursacht und andererseits Formaldehyd im lebenden Gewebe setzt, gleich sein. Tatsächlich stimmen die in der Literatur angegebenen Befunde weitgehend überein. Es ist gefunden worden, dass sowohl bei Methylalkoholvergiftung als auch bei Formaldehydvergiftung auftreten: Parenchymschädigungen, Blutungen in den Nieren, desquamative Veränderungen — bei Methylalkohol hauptsächlich an der Retina und am Nervus opticus, bei Formaldehyd in den Lungen, ferner Methämoglobinbildung, Schleimhautreizungen u. a. m. (21 und 4).

Somit scheint der Beweis erbracht zu sein, dass die spezifische Giftigkeit des Methylalkohols darauf beruht, dass aus ihm als Zwischenoxydationsprodukt Formaldehyd im Stoffwechsel gebildet wird. Dieser Formaldehyd kann infolge der Lipoidlöslichkeit des Methylalkohols, also der Fähigkeit, in Nerven- und Gehirnsubstanz leicht einzudringen, dort seine toxischen Wirkungen entfalten. Um einer lange anhaltenden Einwirkung dieses Giftes vorzubeugen, muss seine Ausscheidung sowie seine Entgiftung im Organismus möglichst schnell vor sich gehen können (10). Das

Bestreben der Therapie muss also darauf gerichtet sein, eine Einwirkung des Formaldehyds auf die Gewebe des Organismus zu verhindern, indem dem Organismus die Möglichkeit geboten wird, den Formaldehyd in eine ungiftige Verbindung zu überführen. Eine Möglichkeit hierzu bietet die Darreichung von Ammoncarbonat bezw. Harnstoff.

Zusammenfassung.

1) Methylalkohol wird vom Glaskörper frisch geschlachteter Kälber zu Formaldehyd oxydiert.
2) Aus dem gebildeten Formaldehyd wird bei Zusatz von genügenden Mengen Ammoncarbonat bezw. Harnstoff zum Glaskörper Hexamethylentetramin gebildet, bei pH = 6,23 besser als bei pH = 7,73.
3) In orientierenden Versuchen konnte gezeigt werden, dass Kaninchen bei chronischer Darreichung von Methylalkohol und gleichzeitiger Zufuhr von Harnstoff weniger stark geschädigt werden als ohne Verabreichung von Harnstoff.
4) Die pathologisch-anatomischen sowie die klinischen Befunde, die bei Methylalkoholvergiftung und bei Formaldehydvergiftung beobachtet wurden, zeigen weitgehende Übereinstimmung.
5) Somit scheint der Beweis erbracht, dass die besondere Giftigkeit und die spezifischen Wirkungen des Methylalkohols darauf beruhen, dass aus ihm im Organismus als intermediäres Stoffwechselprodukt Formaldehyd gebildet wird.

An dieser Stelle sei es mir vergönnt, Herrn Professor Dr. E. Keeser für Überlassung des Themas und freundliche Unterstützung bei der Bearbeitung desselben meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Literatur.

1. M. Kochmann, Handbuch d. experiment. Pharmakol. I 3 1923.
2. Starkenstein-Rost-Pohl, Lehrbuch der Toxikologie 19
3. Berichte über die ges. Physiolog. u. experiment. Pharmak 37 447.
4. E. Petri, Pathologische Anatomie und Histologie der Ver tungen 228 u. 293 1930. Handbuch der spez. Pa Bd. X.
5. P. Rona, Praktikum der physiolog. Chemie II 1929.
6. Flury-Zangger, Lehrbuch der Toxikologie 1928.
7. Biochem. Ztschr. Bd. 74 Heft 5 u. 6.
8. L. Lewin, Gifte und Vergiftungen 1929.
9. A. F. Sherif, Journ. of Pharmacol. 38 231 1930.
10. Zbl. Gewerbehygiene N. F. I 17 1924.
11. W. Autenrieth, Die Auffindung der Gifte 85 u. 505 19
12. Meyer-Gottlieb, Experimentelle Pharmakologie 445 19
13. Gryns, Pflügers Arch. 1896 Bd. 63.
14. Overton, Z. f. physikal. Chemie 1897.
15. Becher u. Janssen, Arch. f. experiment. Pathol. u. Pharma Bd. 98 1923.
16. A. I. Kunkel, Handbuch der Toxikologie II 1901.
17. G. Reif, D. m. W. Jahrg. 49 183 1923.
18. C. Egg, Schweiz. med. Wochenschr. Jahrg. 57 5 1927.
19. E. Harnack, D. m. W. Jahrg. 38 358 1912.
20. F. Flury, Verhandl. d. Dtsch Pharmakol. Gesellschaft 19
21. F. Henke u. O. Lubarsch, Handbuch der speziellen path Anatomie und Histologie I 1930.
22. R. Kobert, Lehrbuch der Intoxikationen 1904.
23. C. Oppenheimer, Grundriss der organischen Chemie 1
24. E. Abderhalden, Lehrbuch der physiolog. Chemie II 1
25. P. Trendelenburg, Grundlagen der allgemeinen u. spezie Arzneiverordnung 1929.
26. E. Paulssen, Lehrbuch der Pharmakologie 1928.
27. P. Marfori, Lehrbuch der klinischen Pharmakologie 1928.

28. T. Lauder-Brunton, Handbuch d. allg. Pharmakologie und Therapie 1893.
29. Landois-Rosemann, Lehrbuch der Physiologie des Menschen 1923.
30. A. Peters, Das Glaukom 215 1930.
31. J. Roche u. P. Reiss, Cpt. rend. soc. biolog. 103 1154 1156 1930.
32. R. Greef, in F. Henke u. O. Lubarsch, Handbuch der spez. pathol. Anatomie u. Histologie Bd. XI 819 1928.
33. Sörensen, in Ergebnisse der Physiologie XII 393 1912.
34. Arendt-Doermer, Technik der Experimentalchemie 1925.
35. Deutsches Arzneibuch 6. Ausg. 1926 S. 788.

Lebenslauf.

Am 26. Mai 1906 wurde ich, Siegfried Schrobback, als Sohn des Lehrers Ernst Schrobback in Cossenblatt Bez. Potsdam geboren. Ich besuchte die Volksschule in Cossenblatt, das Friedrichs-Gymnasium in Frankfurt a./O. bis zur Quarta, dann das Realgymnasium in Lübben/N.L. bis zur Reifeprüfung, die ich Ostern 1927 bestand.

Vom S. S. 1927 an widmete ich mich dem Studium der Zahnheilkunde an der Universität Rostock und bestand die zahnärztliche Vorprüfung am 31. Juli 1928. Während der vier klinischen Semester studierte ich ebenfalls in Rostock und war vom ersten bis dritten als Famulus an der hiesigen Universitäts-Zahnklinik tätig. Im September 1930 liess ich mich u. V. exmatrikulieren, um das Staatsexamen zu beginnen, das ich am 23. II. 1931 mit „gut“ bestand.